



TITLE:

# 前立腺における線維素溶解酵素に関する研究 第1編: 雄性附属性腺分泌液の線維素溶解酵素について

AUTHOR(S):

茶幡, 隆之

---

CITATION:

茶幡, 隆之. 前立腺における線維素溶解酵素に関する研究 第1編: 雄性附属性腺分泌液の線維素溶解酵素について. 泌尿器科紀要 1965, 11(10): 945-959

ISSUE DATE:

1965-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112838>

RIGHT:

## 前立腺における線維素溶解酵素に関する研究

## 第1編 雄性附属性腺分泌液の線維素溶解酵素について

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任：加藤篤二教授)

大学院学生 茶 幡 隆 之

STUDIES ON FIBRINOLYTIC ENZYMES IN  
THE PROSTATIC GLAND

## I. FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF FLUID OF MALE ACCESSORY SEXUAL GLAND

Takayuki CHABATA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director Prof. T. Kato, M. D.)*

Determination of fibrinolytic activity of male adnexal fluid (human seminal fluid, dog prostatic fluid) was made using fibrin-plate method. The results are summarized as follows.

## I. Fibrinolytic enzymes of human seminal plasma.

1) In very few instances, a little plasmin activity was found in human seminal plasma which was proved to be almost all plasminogen activator and so proactivator was absent or trace.

2) As thermostability, the fibrinolytic activity showed a peak at 37°C in a range between pH 4 and 9.

3) There was no significant relationship between fibrinolytic activity and number or motility rate of spermatozoa in patients with male sterility.

4) In patients with male sterility, fibrinolytic activity was increased in all cases after treatment with gonadotropin and testosterone. However the activity showed a decrease around 40 th. to 60 th. day of treatment in many cases. More than a half of cases, moreover, the activity again increased at 20 days after cessation of the treatment.

## II. Fibrinolytic enzymes of dog prostatic fluid.

1) Fibrinolytic activity of prostatic fluid obtained from so called Huggins' dog was determined.

2) Fibrinolytic activity of dog prostatic fluid showed highest peak during 20 to 40 minutes followed by a decrease around 120 minutes.

3) As the increase in dose of pilocarpin-HCl injected, the amount of prostatic fluid and activity of fibrinolysis were increased.

4) Treatment with various hormones made the fibrinolytic activity of prostatic fluid altered. Increase of fibrinolytic activity was achieved after testosterone propionate or gonadotropin injections, slight increase was observed after ACTH, anabolic hormones or prolactin injections, slight decrease after cortisone therapy and decrease after estrogen administration. No significant change occurred after treatment with thyroid hormone or antithyroid agents.

## 緒 言

19世紀末 Dastre が一度凝固した血液が溶解し、再び流動性となる現象を確認し、これを線維素溶解現象（線溶現象）と名付けて以来、多くの学者によつてその生理的並びに臨床的意義も漸次明らかにされるに至つた<sup>18) 75) 76)</sup>。研究が進むにつれて線溶現象のもつ意義は重要となり、アレルギー<sup>67)</sup>、動脈硬化、炎症<sup>51)</sup>、腫瘍<sup>115)</sup>、ホルモン代謝<sup>69)</sup>、[不妊<sup>10)</sup>等にも関連するもので、あらゆる生命現象をこの線溶現象の立場から説明する試みがなされてきた。

泌尿器科領域においては Huggins & Neal が精液中に蛋白分解酵素を認め、これが前立腺由来のものと報告して以来、Tagnon<sup>115)</sup>、Astrup & Albrechtsen<sup>5)</sup>、黒田<sup>68)</sup>等によつて次第に解明され、前立腺の線溶能は主に plasminogen activator であることが証明され、前立腺癌、前立腺肥大症の血中線溶能の亢進、又術中術後の出血にも plasminogen activator を中心とする局所線溶が重要視されてきた。

前立腺における線溶酵素の生理的意義については、なお不明の点が多いが、いづれにしても前立腺分泌液に含有され、精液の液化、運動性の増進等妊孕現象に重要な役割を有していると想像されている<sup>10) 95)</sup>。

一方前立腺機能の一つの指標検査として、Eckhard<sup>33)</sup>以来犬前立腺瘻が用いられている。これは Huggins<sup>46)</sup>により改良されて所謂 Huggins dog と呼ばれているが、Huggins 一派、Rosenkranz<sup>99)</sup>等により、本臓器の性状、組成の研究が多くなされている。且又前立腺はホルモン依存性臓器であり、特にその発育が androgen によつて支配されているが、前立腺分泌液の組成もまた各種ホルモンの影響をうけている<sup>92) 92) 9)</sup>。人前立腺に酷似する犬前立腺分泌液における線溶の研究は従来非常に少く<sup>49) 99)</sup>且つ各種ホルモン影響下の前立腺分泌液線溶能を系統的に追求した研究は見られないが、これは前立腺の生理面、臨床面において意義のある問題と考える。

そこで著者は人精液における線溶酵素は前立

腺由来という考えにより、先ず対象として不妊症患者の精液についてその線溶系、精子数、精子運動率との関係、ホルモン治療による線溶能の変動等の検索を行ない、更に各種ホルモン影響下の犬前立腺分泌液線溶能の変動について観察し、副性器分泌液における線溶酵素について特に生理面より検討し、いささかの知見を得たので以下報告する。

## I 人精液における線溶酵素

### 実験材料並に実験方法

1) 人精液：正常人、不妊患者の精液を用いた。これら精液は禁欲3日以上後に手淫にて滅菌瓶に採取したものである。精液の一般検査は採取後3時間以内に行ない、可及的に線溶能の測定も行なつたが、それ以後の場合は遠沈後、Deep freezer (−20°C) に保存した。

2) 精漿 euglobulin 液の調整：人精液を遠沈 (3000 r. p. m. 20分) し、完全に精漿を分離する。次に生塩水にて20倍量に稀釈し、酢酸を加えて、ガラス電極 pH メーターで pH 5.2 に調整し、30分放置後、再び遠沈 (3000 r. p. m. 20分) し沈査をとり、これを Veronal 緩衝液 (pH 7.6) にて元の精漿の10倍量にもどし、これを被検液とした。

3) streptokinase (SK)：Lederle 社製 Vari-dase を生塩水にとかし、SK 100u/cc に調製して使用した。

4) fibrinogen：Armour 社製牛 fibrinogen を Veronal 緩衝液 (pH 7.6) にて、0.1% に調製した。

5) thrombin：Park Davis 社製 (5000 u.) のものを使用し、生塩水に 50u/cc の濃度に調製して用いた。

6) 線溶能測定法：Astrup & Müllertz<sup>14)</sup>、Müllertz & Lassen<sup>97)</sup>、安部<sup>112)</sup>、真木<sup>77)</sup>等の fibrin 平板法を用いた。即ち上述の 0.1%、fibrinogen をベトリシャーレに 8cc 注入し、ベトリシャーレをよく攪拌しながら前述の thrombin 液を3滴加え、よく混合し、均質な fibrin 平板をつくる。これが標準平板である。この標準平板を 85°C、30分加熱して基質中の plasminogen, plasminogen activator 等を不活性化して加熱平板を作製した。標準平板は主に plasminogen activator 測定用に、又加熱平板は plasmin 測定用に用いた。線溶酵素の測定は平板上に被検液を 0.03cc 滴下し、18時間、37°C に保存した後、溶解した fibrin 窓の長短径を mm で測定し、その両者の積をもつて値とした。

## 実験成績

## 1) 精漿及び精漿 euglobulin 液の線溶能.

精漿を生塩水にて10倍に稀釈したもの、及び精漿 euglobulin 液を10例づつ標準平板及び加熱平板にてその線溶能を測定した。結果は図1の如く精漿は標準平板にて250-400mm<sup>2</sup>あたりに多くみられ、加熱平板ではわずかに2例が、軽度の線溶能を示しているが、他はみられなかつた。精漿 euglobulin 液では、標準平板は主に150-300mm<sup>2</sup>に多く、加熱平板では1例にわずかに線溶を認めた。即精漿中にはわずかに plasmin 作用をもつものが少数例にみられるが、精漿の線溶能はほとんど plasminogen activator である(図1)。

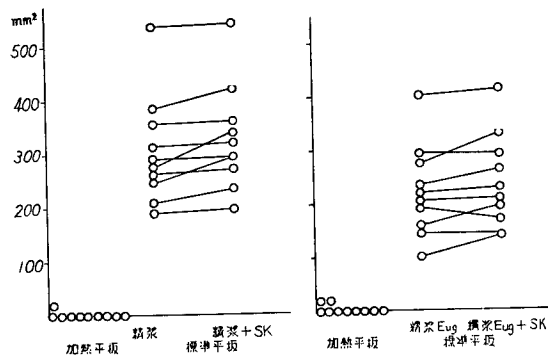


図1 精液における線溶系

精漿 euglobulin 液を1N HCl 又は1N NaOHを用いてpHを調製し、この各系列を37°C、50°C、70°Cに30分加温し、冷却後中和し、標準平板にて、その線溶能を測定した。測定結果は各症例ほぼ同様であるので症例10.を示せば図2の如くである。即ち、plasminogen activator はpH4以下では線溶能はみられない。又37°Cが最も高い線溶能を示している(図2)。

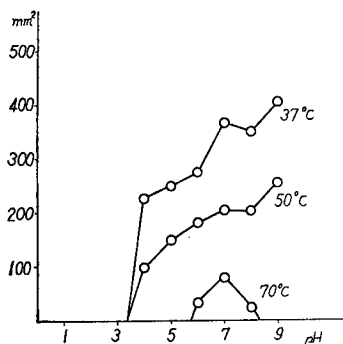


図2 人精漿 eug. の thermostability

## 4) 精子数と線溶能の関係について.

## 2) SK 加精漿線溶能.

精漿及び精漿 euglobulin 液にSK(100u./cc)を同量加え、標準平板にて線溶能の変化をみた。図1の如く精漿では10例中8例に線溶能の亢進をみた。精漿 euglobulin 液では5例が亢進し、3例が不変で、2例が逆に減少した。SKによつて線溶能の亢進した例のあることは proactivator を含有している症例のあることを示している。しかし、不変減少のあることは症例によつて proactivator は一定していないことを示している(図1)。

## 3) 精漿 euglobulin 液の thermostability.

plasminogen activator の性質を知るために精漿 euglobulin 液の thermostability を調べた。即ち、

男子不妊症患者27例について、精漿 euglobulin 線溶能と精子数の関係をみると図3の如く相関々係は見出し得ない。このうち7例は無精子症例であるが、線溶能において乏精子症と特に差はみとめなかつた。

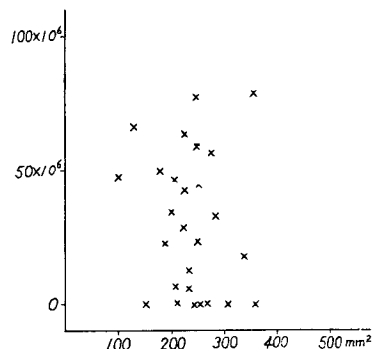


図3 精子数と線溶能の関係

## 5) 精子運動率と線溶能の関係.

男子不妊患者16例について精子運動率と精漿 euglobulin 線溶能の関係をみると図4の如く著者の測定では有意の関係は見出し得ない。

## 6) 男子不妊患者のホルモン療法による精液量、精

表1 ホルモン療法による精液量(cc), 精子数, 精子運動率(%), 線溶能(mm<sup>2</sup>)の変動.

症 例	年 令		治 療 前	20日	40日	60日	80日
Y. Y.	34	精 液 量	4.8	5.0	5.8	5.0	6.2
		精 子 数	10万以下	10万以下	$2.5 \times 10^6$	$2 \times 10^6$	$3 \times 10^6$
		運 動 率	50	55	55	50	50
		線 溶 能	218	225	169	218	189
Y. S.	30	精 液 量	2.9	—	2.0	1.5	2.0
		精 子 数	$9 \times 10^6$	—	$10 \times 10^6$	$7 \times 10^6$	$6 \times 10^6$
		運 動 率	70	—	70	65	70
		線 溶 能	196	—	245	218	225
S. K.	33	精 液 量	2.6	3.3	2.8	4.0	3.5
		精 子 数	$20 \times 10^6$	$28 \times 10^6$	$21 \times 10^6$	$50 \times 10^6$	$49 \times 10^6$
		運 動 率	70	70	68	80	53
		線 溶 能	279	362	328	402	322
H. K.	36	精 液 量	1.7	1.8	1.9	2.0	2.5
		精 子 数	$38 \times 10^6$	$50 \times 10^6$	$17 \times 10^6$	$55 \times 10^6$	$42 \times 10^6$
		運 動 率	82	80	85	87	80
		線 溶 能	192	226	286	245	306
M. K.	33	精 液 量	3.8	4.0	3.3	4.0	4.2
		精 子 数	$38 \times 10^6$	$38 \times 10^6$	$45 \times 10^6$	$10 \times 10^6$	$40 \times 10^6$
		運 動 率	53	50	50	40	50
		線 溶 能	268	278	184	169	245
H. K.	29	精 液 量	5.2	4.6	6	5.0	3.6
		精 子 数	$25 \times 10^6$	$22 \times 10^6$	$17 \times 10^6$	$17 \times 10^6$	$18 \times 10^6$
		運 動 率	52	60	58	50	60
		線 溶 能	252	256	326	222	278
F N.	34	精 液 量	1.7	3.0	1.8	1.5	2.0
		精 子 数	$9 \times 10^6$	$13 \times 10^6$	$13 \times 10^6$	$19 \times 10^6$	$34 \times 10^6$
		運 動 率	68	70	60	50	50
		線 溶 能	162	178	225	185	225
T. S.	32	精 液 量	1.0	1.25	1.8	2.9	2.6
		精 子 数	0	0	0	0	0
		線 溶 能	282	275	352	222	275

T. I.	34	精 液 量	1.5	2.3	2.0	2.0	2.0
		精 子 数	0	0	0	0	0
		線 溶 能	169	225	225	148	140
S. K.	32	精 液 量	1.5	2.0	2.2	2.0	2.2
		精 子 数	0	0	0	0	0
		線 溶 能	228	274	145	294	245

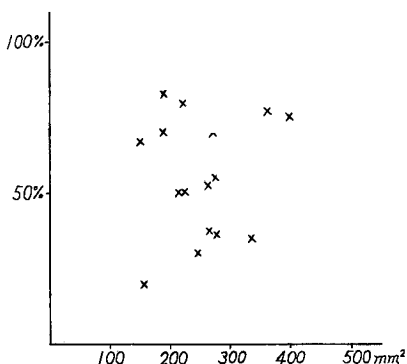


図4 精子運動率と線溶能の関係

子数, 精子運動率及び, その線溶能の変動。

男子不妊患者のホルモン療法としては一般に性腺刺激ホルモン剤, 男性ホルモン剤が用いられる。これらホルモン剤の投与によつて精液の線溶能の変動をみることは, 不妊症と線溶酵素の関係を究明するために意義があると考え著者は次の観察を行なつた。即ち, 男子不妊疾患者に Serotropin (1000 u. 週2回投与). Enarmon Dep. (100mg, 20日に1回投与) 併用療法を行ない, 20日目毎に精液の採取を行なわしめ, その精液について精液量, 精子数, 精子運動率, 線溶能を測定し, その変動をみた。治療は60日間を1クールとし, 更に治療中止後20日目にも同様の精液検査をした。

対象は乏精子症7例, 無精子症3例である。結果は表1の如く乏精子症(7例)では, 20日目に精液量, 精子数は5例が増加し, 1例が減少し, 1例が不変であつた。線溶能は全例が増強を示した。40日目は治療前に比して精液量は5例が増量し, 精子数は5例が増加し, 2例が減少した。精子運動率はわずかに3例が増加を示した。線溶能は5例が亢進を示した。60日目は治療前に比して精液量は4例が増量を示し, 精子数も4例が増加を示した。精子運動率はわずかに2例が増加がみられた。線溶能は4例に亢進がみられた。治療中止後20日では, 60日目より精液量は5例に増量

がみられ, 精子数では4例が増加し, 精子運動率では4例が増加し, 2例が不変であつた。線溶能では5例に亢進がみられた。無精子症(3例)でもほぼ同様の成績がみられた。

一般にホルモン療法によつて精液量は増加し, 精子数も半数以上に増加を示し, 精子運動率も増加するものが多い。線溶能はホルモン治療開始後20日目に全例に線溶能の亢進を示すが, 40~60日目には不変又は減少を示すものもみられる。治療中止後20日目は半数以上に亢進がみられた。

## II 犬前立腺分泌液における線溶酵素

### 実験材料

1) 実験動物: 体重 9~15 kg の雄性成熟犬を使用した。

2) 使用ホルモン剤: testosterone propionat (Enarmon, 帝臓), eonadotropin (Serotropin, 帝臓), ACTH (第一製薬), Prolactin (帝臓), anabolic hormone (Durabolin, 三共製薬), thyroxine (Thyradin, 帝臓), methylthiouracil (Methiocil 中外製薬), estradiol (Ova-hormone 帝臓), cortisone acetate (Cortone, メルク万有),

3) fibrinogen. Armour 社製牛 fibrinogen を用いて Veronal 緩衝液 (pH 7.6) にて0.1% fibrinogen 液を作製した。

4) thrombin Prak Davis 社製. topical thrombin (5000 u.) を使用し, 生塩水にて 50u./cc の濃度に溶解して用いた。

5) penicillin 液: 蒸溜水にて10万単位 1cc の濃度に溶解した。

6) 塩酸ピロカルピン

### 実験方法

1) 所謂 Huggins dog の作製: 雄成犬をラボナールにて麻酔し, 開腹後膀胱を露出し膀胱頸部で出来るだけ膀胱に近接して切離せしめ, 両断端を網糸にて結紮する。一方金属カニューレを膀胱前壁に固定し, 先端を創外に出し, ここから尿を放出する様にし, 前立腺分泌液は経尿道的に採取する方法をとつた<sup>82) 92)</sup>。

2) 前立腺分泌液の採取：塩酸ピロカルピン10mgを静注し、60分間の分泌液を特製滅菌容器に採取した。採取は Huggins dog 作製後10日目より5日目毎に採取し、15日目以後の前立腺分泌液を実験に供した。

3) 尿路感染に対する処置：テトラサイクリン(100 mg/day)を毎日皮注した。

4) 採取前立腺分泌液：採取した前立腺分泌液は遠沈(2000 r. p. m. 15分)後、上清を分離し、直ちに線溶能測定に供するか、又は Deep freezer ( $-20^{\circ}\text{C}$ )に保存した。測定にあたっては生塩水にて5倍量に希釈して被検液とした。

5) 線溶現象測定法：前述の Fibrin 平板法を用いたが、犬前立腺分泌液中には細菌が皆無でないで、細菌性の線溶現象を防ぐために前述の penicillin 液を thrombin 液を滴下する直前に3滴(約 0.1 cc 滴下混合し、標準平板、加熱平板を作製した。

6) ホルモン剤投与法：下記ホルモン量を毎日、20日間、犬背部に皮下注射した。testosterone propionate 5mg/day, gonadotropin 200u./day, ACTH 10u./day, Prolactin 50 i.u./day, anabolic hormone 25mg/day, thyroxin 0.2mg/day, methylthiouracil 50mg/day, cortisone acetate 25mg/day, estradiol 0.2mg/day。

#### 実験成績

##### 1) 犬前立腺分泌液の線溶能

塩酸ピロカルピンを 10 mg 静注し、60分間の採取前立腺分泌液の線溶能は、標準平板では200~350mm<sup>2</sup>がほとんどであるが、加熱平板では全く溶解がみられなかつた。又標準平板で前立腺分泌液量と線溶能の間には有意の相関々係はみられなかつた(図5)。

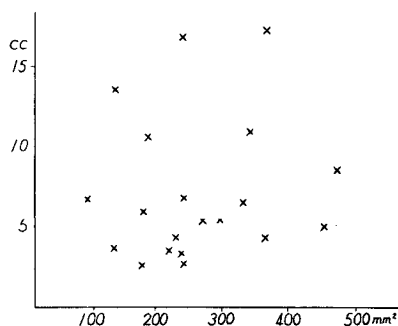


図5 犬前立腺分泌液量と線溶能の関係

##### 2) 犬前立腺分泌液線溶能の時間的推移。

犬に塩酸ピロカルピン 10mg を静注し、20分、40分、60分、120分前立腺分泌液を採取し、その線溶能を標準平板にて測定した。

結果は40分では全例に線溶能の亢進がみられたが、60分では一定せず、120分では、前立腺分泌液線溶能は低下又は不変の傾向がみられた(表2)。

表2 犬前立腺分泌液線溶能の時間的推移 (mm<sup>2</sup>)

	20分	40分	60分	120分
No. 3	292	306	386	384
No. 6	216	248	225	169
No. 8	348	400	420	304
No. 12	183	278	276	182
No. 22	245	342	306	225

3) 塩酸ピロカルピン増量による前立腺分泌液量と線溶能の変化。

塩酸ピロカルピンは全身の分泌機能を高めるため、これの量的増加による分泌液線溶能及び分泌液量の亢進が考えられる。著者は塩酸ピロカルピン 10mg 及び 20mg 静注し、前立腺分泌液量及び線溶能の変化をみた。いずれも塩酸ピロカルピンの増量によつて前立腺分泌液量が増加し、線溶能の亢進がみられた。

しかし、増量によつて犬の疲弊、衰弱が著しかつた(表3)。

表3 塩酸ピロカルピン増量による前立腺分泌液量・線溶能の変化

	塩酸ピロカルピン 10mg 投与		塩酸ピロカルピン 20mg 投与	
	分泌液量 (cc)	線溶能 (mm <sup>2</sup> )	分泌液量 (cc)	線溶能 (mm <sup>2</sup> )
No. 1	3.4	225	5.1	278
No. 9	4.2	352	5.0	375
No. 24	6.8	278	10.5	345
No. 25	2.8	232	4.5	245

4) 各種ホルモン影響下の犬前立腺分泌液線溶能の変化。

前立腺は各種内分泌臓器に依存しており、特に性ホルモンの影響は強い。犬前立腺分泌液線溶能が、各種ホルモン剤の投与によつて如何に変化するかを実験した。即ち、成犬に各種ホルモン剤を20日間、毎日背部に皮下注射をし、5日目毎に前立腺分泌液を採取して分泌液量、線溶能を測定した。更にホルモン剤中止5日目に同様の測定を行なつた。実験結果は下記の如くである。

##### 1) testosterone propionate 投与群 (5mg/day)

5例施行し、いずれも10～15日目で著明な線溶能の亢進及び分泌液量の増加をみた。線溶能は以後やや平行状態となり、投与を中止すると線溶能及び分泌液量の低下をみる(表4)。

表4 testosterone (5mg/日) 投与群

	対 照	5 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目
No. 1	225	442	729	600	625	506
No. 2	148	169	462	625	529	361
No. 3	278	325	625	528	484	323
No. 4	225	278	441	625	624	270
No. 5	202	225	420	576	650	440
分泌液量 (平均値 cc.)	4.2	7.2	6.9	8.7	7.9	5.6

## 2) gonadotropin 投与群 (200 u./day)

線溶能は5～10日目に亢進を示した後、やや平行状態となっており、testosteron propionate とほぼ同様の経過を示している。

投与を中止すると線溶能の低下を示している。分泌液量は10日目が最高で、15日でやや減少して、20日目に増量の後、ホルモン投与を中止すると減少を示している(表5)。

表5 gonadotropin (200u./日) 投与群

	対 照	5 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目
No. 6	245	400	525	625	625	400
No. 7	169	248	676	600	575	278
No. 8	272	442	529	625	598	422
No. 9	272	278	625	600	506	320
No. 10	302	345	441	483	504	325
分泌液量 (平均値 cc)	4.8	6.8	8.6	7.6	7.5	5.1

## 3) ACTH 投与群 (10 u./day)

線溶能は5日目にやや亢進を示し、以後はほぼ平行状態にあり、又15日を過ぎると線溶能の低下を示しているものも多い。分泌液量は漸次増加をしめしている(表6)。

## 4) prolactin 投与群 (50 u./day)

5～10日目に線溶能の軽度亢進がみられるが、その後はやや減少の傾向にある。分泌液量は増加の傾向にあるが、prolactin 投与を中止すると減少している(表7)。

表6 ACTH (10u/日) 投与群

	対 照	5 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目
No. 11	267	348	348	452	332	306
No. 12	225	248	298	320	353	225
No. 13	302	400	400	382	248	169
No. 14	169	225	322	320	400	302
No. 15	248	303	272	302	198	225
分泌液量 (平均値 cc)	4.5	5.9	5.5	6.6	5.5	6.2

表7 prolactin (50i.u./日) 投与群

	対 照	5 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目
No. 16	289	325	335	325	267	225
No. 17	142	280	425	400	345	242
No. 18	225	248	267	248	225	169
No. 19	304	400	325	278	306	248
No. 20	168	225	248	225	246	225
分泌液量 (平均値 cc)	4.2	5.8	5.5	6.0	5.2	4.8

## 5) anabolic hormone 投与群 (25mg/day)

線溶能は10日目頃より漸次亢進の傾向にある。分泌液量もほぼ同様である。投与を中止すると減少する(表8)。

表8 anabolic hormone (25mg/日) 投与群

	対 照	5 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目
No. 21	287	267	268	245	287	262
No. 22	169	202	203	345	334	225
No. 23	267	352	242	272	322	352
No. 24	302	300	378	400	372	306
No. 25	198	225	325	248	225	225
分泌液量 (平均値 cc)	4.2	4.4	5.1	4.8	5.8	4.8

## 6) thyrosin 投与群 (0.2g/day)

線溶能、分泌液量共多少の変動はみられるが、全体的に有意の差はみられない(表9)。

## 7) methylthiouracil 投与群 (50mg/day)

線溶能、分泌液量共有意の差はみとめがたい(表10)。



表9 thyroxine (0.2g/日) 投与群

	対 照	5 日 目	10 日 目	15 日 目	20 日 目	25 日 目
No. 26	268	182	352	322	278	302
No. 27	142	156	122	148	169	169
No. 28	225	225	169	234	146	225
No. 29	262	182	386	334	262	283
No. 30	246	245	192	267	252	225
分泌液量 (平均値 cc)	4.2	5.8	4.5	6.2	5.1	6.4

表10 methylthiouracil (50mg/日) 投与群

	対 照	5 日 目	10 日 目	15 日 目	20 日 目	25 日 目
No. 31	225	225	198	169	267	302
No. 32	225	256	248	302	282	267
No. 33	287	225	225	198	225	169
No. 34	302	304	334	254	302	267
No. 35	267	282	169	268	169	225
分泌液量 (平均値 cc)	4.7	4.6	3.8	5.2	4.8	4.6

## 8) cortisone acetate 投与群 (25mg/day)

線溶能は10～15日目より軽度の低下を示しているものも多いが、分泌液量にはほとんど差がみられない。(表11)。

表11 cortisone (25mg/日) 投与群

	対 照	5 日 目	10 日 目	15 日 目	20 日 目	25 日 目
No. 36	302	320	268	248	225	225
No. 37	267	258	246	192	202	225
No. 38	202	200	225	169	142	169
No. 39	308	302	267	268	248	225
No. 40	198	225	202	169	169	192
分泌液量 (平均値 cc)	4.2	4.8	4.7	4.6	4.2	4.4

## 9) estradiol 投与群 (0.2mg/day)

線溶能はある程度、相対的に減少を示しており、投与を中止すると軽度の亢進をみとめた。Estradiol 投与により前立腺分泌液量は著明な減少を来とし、4例中3例は10～15日目に前立腺分泌液の採取不能となつた例である(表12)。

表12 estradiol (0.2mg/日) 投与群

	対 照	5 日 目	10 日 目	15 日 目	20 日 目	25 日 目
No. 41	225	203	169	—	—	—
No. 42	247	225	202	—	—	—
No. 43	287	245	225	169	169	225
No. 44	245	225	—	—	—	—
分泌液量 (平均値 cc)	4.8	2.0	1.8	1.5	0.6	1.3

投与ホルモン剤のうちで、投与により前立腺分泌液線溶能の亢進を示すものは、testosteron propionate, gonadotropin であり、軽度亢進をみたものは ACTH, anabolic hormone, prolactin であつた。又低下を示すものは、estradiol であり、cortison acetate も軽度の低下をしめた。

thyroxine 及び methylthiouracil はほとんど有意の差はみなかつた。

## 考 按

人精液に fibrin を溶解する酵素のあることは1942年 Huggins & Neal<sup>49)</sup> によつて明らかにされ、人精液中には fibrinolysin が多く fibrinogenase の少量が含有されており、いずれも前立腺由来のものとされた。更に Von Kaulla & Shettle<sup>64)</sup> によつて、人精液中には fibrinolysin, fibrinolysokinase, antifibrinolysin 及び、SK によつて活性化される物質の存在が明らかにされ、以来多くの研究がみられる。又 Lundquist<sup>73)74)</sup>、須山<sup>111)</sup>、内藤<sup>91)</sup> はアミノ酸代謝面より蛋白分解酵素を検索している。須山<sup>111)</sup> によれば射精直後精液中のアミノ酸は極めて低濃度で且つ、その種類も少ないが、時間の経過と共にその種類及び濃度は急速に増加し、37°C、10～15時間後には、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、アラニン等15種類のアミノ酸を検出しており、これは精囊分泌液が前立腺分泌液と混合してはじめて、アミノ酸遊離が激しくなるとし、教室の田中<sup>118)</sup> も同様の成績を得ている。更に Rasmussen & Albrecht-sen<sup>94)95)</sup>、Ying et al<sup>127)</sup> 等によつて精液の線溶系が次第に解明されてきた。著者も fibrin 平板法を用いて検索したが、精液には plasmin, plasminogen 作用を示すものはほとんどなく、

存在してもわずかであり、その線溶能のほとんどは plasminogen activator であつた。また proactivator はわずかに認める症例もあるが、一般に欠如するか、また存在しても少量である。

精液の thermostability については著者の成績は Rasmussen & Albrechtsen<sup>94)95)</sup> のものとほぼ同様である。これは酸性側では、血液及び尿の thermostability に類似し<sup>16)88)89)</sup>、アルカリ側では組織 activator に類似しているという<sup>19)</sup>。更に Rasmussen & Albrechtsen<sup>95)</sup> は pepsinogen の分離により、人精液中の組織 activator を確認し、他臓器分泌液は血液からの labile activator であると信ぜられているから大変興味深いとしている。

以上の様に人精液中に線溶系酵素が多量に含有されていることは、精子と精漿の間に線溶酵素を通して、何らかの関係があるのではないかと著者は特に不妊患者の精液について検索を行なつた。即ち精漿の線溶能は主に plasminogen activator であり、その線溶能は各個人によつて差がある。精子数と線溶能では有意の関係はみられなかつたが、これは線溶酵素が前立腺由来のものであることから考えて当然のことと考えられる。

精子運動率と線溶能の関係について、雨宮<sup>10)</sup>は統計学的に有意の相関関係ありとしているが、著者はこれについて有意の関係を見出し得なかつた。勿論精子運動率は精液採取の時間、禁欲期間、年齢及び精液の化学的成分等によつて左右されるものであり、精液中の線溶酵素は精子運動率に関しては重要な意義があると考えられるが、著者の成績からは、特に強い影響を与えるとは考えられない。

原発性不妊症と続発性不妊症の精漿線溶能について雨宮<sup>10)</sup>は分散度においては著変を認めないが、続発性不妊症群が高単位にづれているとし、これは続発性不妊症群の夫の精液は正常乃至、少なくとも過去において妊孕力を持っていたもので、他方原発性不妊症群は妊孕力を欠除する場合を可成り多く含んでいるためとし、これからも線溶系が受精現象に関して重要な因子

としている。更に氏は casein を基質として精漿の caseinolytic plasmin activity を検索し、精液粘度及び精子運動率との相関関係を認め、現在精液の液化は plasmin によると考えられているが caseinolytic plasmin 系もより大きな意義を有するとする興味深い報告をしている<sup>12)13)</sup>。

他方 Ying et al<sup>127)</sup> は精液とそれに含まれる前立腺分泌液の関係について、同一症例で前立腺分泌液よりも、精液の方がはるかに強い線溶能を示したものが、半数にみられたとし、Rasmussen & Albrechtsen<sup>94)</sup> もこれに何か促進させる因子の存在を推測しているが、更に検討すべき問題と考える。

前立腺と妊孕性について特に前立腺分泌液を中心に、精子の活性化作用の研究は古くから多くなされてお<sup>99)109)</sup>、精子は前立腺分泌液によつて活性化された後、はじめて充分な受精能力を得ると信ぜられているが、石神<sup>97)</sup>は前立腺炎患者の臨床的観察から、前立腺分泌液の精子の運動性を高める働きをする点で授精に重要な役割を持つことは明らかであるが、それが絶対不可欠な条件とはいいい難く、今後明らかにすべき多くの問題が残されているとしている。

精液中の線溶酵素の生理作用、特に妊孕性との関係については不明の点が多く、想像の域を脱していない。線溶酵素は血液の流動性に対して重要な役目を持つており、凝固性の緩和又はその予備的な役割をしているとされ、又種々の分泌液即ち唾液<sup>7)38)</sup>、汗腺<sup>6)</sup>、乳腺<sup>15)28)122)</sup>、涙腺<sup>110)</sup>及び尿<sup>15)16)123)</sup>における線溶酵素又はこれらの活性因子は、これら分泌管を種々の閉塞性因子より守り、分泌能を保持していると考えられている。これが線溶酵素の生理作用と考えれば、前立腺由来の人精液中の線溶酵素は精液を液化し、精子の子宮腔への潜入を容易にしていると考えられる。更に興味あることは排卵期には子宮頸部の antipiasmin の消失がみられ<sup>121)</sup>。雨宮によれば<sup>11)</sup>。頸管粘液と精液の合することにより、線溶能が更に亢進し、頸管粘液の溶解、精子の運動性の増進をもたらせ精子の頸管粘液の穿通作用を獲得するであろうとして

いる。

現在試みられている精子減少症に対するホルモン療法は、1) 性腺刺激ホルモン療法、2) 性ホルモン療法、3) 甲状腺ホルモン療法、4) 副腎皮質ホルモン療法、5) これらの併用療法である。著者は不妊症患者に性腺刺激ホルモン及び男性ホルモン剤を投与し、精液量、精子数、精子運動率、線溶能の変動を観察した。

gonadotropin は細精管を肥大せしめ、間質細胞を増加せしめる作用を有し、これが精子減少症に有効であるとの報告は多い<sup>53)54)55)101)125)126)</sup>。Heckel<sup>41)</sup> は男性ホルモンの大量持続投与は細精管の萎縮を示し精子欠如症となると述べているが、更に彼は投与を中止すると精子数の増加を認め、これを rebound phenomenon と名付けた<sup>44)</sup>。志田<sup>104)</sup>はこれを“慣れの現象”“性中枢脱感作”という見地から説明している。

著者の成績は gonadotropin & testosterone 投与により、全例に線溶能の亢進を認め、又半数以上に精子数、精液量、精子運動率の増加を認めたが、40～60日目にはやや抑制をうける症例がみられた。精液の線溶酵素が造精機能の亢進に関係があるとすれば rebound phenomenon に際し線溶能の変動が考えられる。著者の成績では治療中止後20日目に半数以上に線溶能の亢進をみている。しかも精子数、精子運動率でも半数以上に増加をみている。即ち線溶酵素は rebound phenomenon に際して変動するものもあり、何らかの意義を有していることが推測せられる。

前立腺機能は主として前立腺の大きさ、重量、組織像、抽出物、前立腺分泌液等の量、性状により推論せられるが、特に酵素面では間接的又は直接的に検査が行なわれる。例えば酸ホスファターゼ、線溶酵素等は間接的には血液、尿等により検索され、直接的には組織、前立腺分泌液より検索される。前立腺の機能生理等についての研究を行なうために前立腺瘻が古くより用いられている。

前立腺分泌液採取を目的とする犬前立腺癌は1863年 Eckhard<sup>33)</sup> によつてはじめられ、1931年 Farrell<sup>34)</sup> によつて改良されたが長期の観察

は出来なかつた。更にこれを Huggins<sup>46)</sup> が改良して所謂 Huggins dog を作製し、長期の観察が可能となつた。モルモットでも試みられたが<sup>21)84)</sup>、これは前立腺分泌液以外の他の副性器分泌液も混入するので精囊をもたない犬が実験に用いられる。Huggins dog 出現以来20年間に Huggins 一派を初め<sup>46)48)52)</sup>、最近 Rosenkranz, Mason,<sup>71)98)99)</sup> Harold, Marden, Grayhack, Scott<sup>41)</sup>、道中<sup>82)</sup>、大野<sup>93)</sup> 等によつて前立腺分泌液の詳細な化学的性状、種々の因子が解明され、前立腺生理について更に一段と検討がなされつつある。

犬前立腺分泌液について最初に蛋白分解酵素の存在を見出したのは Huggins & Neal<sup>49)</sup> で、犬前立腺分泌液には fibrinogenase が多く fibrinolysin は少ないとした。犬前立腺分泌液の線溶酵素については以来 Rosenkranz<sup>99)</sup> が塩酸ピロカルピン投与と蛋白分解酵素について少し述べているにすぎない。

著者の実験によると犬前立腺分泌液、線溶能は主に plasminogen activator であり、分泌液量とは相関関係は見出し得なかつた。塩酸ピロカルピン投与によつて全身の分泌機能の亢進が起こるが、前立腺分泌液線溶能は塩酸ピロカルピン投与により次第に増強し、120分後には低下を示している。又塩酸ピロカルピンの増量によつて分泌液線溶能の亢進を示すことは Rosenkranz<sup>99)</sup> も認めている。

前立腺は外分泌臓器であり、それ自身ホルモンの産生は行なわれないが<sup>80)</sup>、しかし前立腺は各種内分泌臓器に依存性である。線溶酵素と各種ホルモンとの関係については血液において多くの研究がみられる<sup>9)28)35)36)37)106)</sup>。前立腺を介しての、即ち前立腺分泌液と線溶酵素に関しては Ying et al<sup>127)</sup> が estrogen の投与により前立腺分泌液の線溶能が低下するとの報告があるにすぎない。前立腺をとりまくホルモン環境、ホルモンと線溶酵素及び著者の成績について以下考察する。

即ち著者は所謂 Huggins dog に各種ホルモン剤を投与し、その前立腺分泌液における線溶能の変動を観察した。

前立腺の男性ホルモン依存性については Moore & Price<sup>85)</sup>, Huggins & Clark<sup>47)</sup>等のラッテを用いての実験があり、又犬前立腺瘻においては Huggins<sup>46)</sup>, Rosenkranz & Candhir<sup>100)</sup>の実験があり、いずれも testosterone propionate 投与により前立腺機能亢進を示している。testosterone propionate と線溶の関係について Belli<sup>22)</sup>, Fearnley & Chakrabarti<sup>35)</sup> は testosterone propionate 投与により血中線溶能はいずれも亢進をみている。著者は前立腺分泌液にて testosterone propionate 投与により前立腺分泌液の増加と共に著明な線溶能の亢進をみており、特に5~10日目において著しい。

testosterone propionate に反し estrogen 投与は前立腺の発育を阻止し、機能低下を来たす<sup>25) 32) 47) 70) 107)</sup> estrogen の線溶に対する影響については泌尿器科領域では前立腺疾患、特に前立腺癌の estrogen 療法に際し線溶能の変化を観察したものが多い<sup>1) 72) 113) 117) 128)</sup> 多くは前立腺細胞又は癌細胞の活性産生が抑えられ、間接的に血中線溶能の低下を認めているが、米瀬他<sup>128)</sup> は前立腺肥大症において術前のみならず腺腫を剔除した後に estrogen を投与し、線溶能の低下をみており、前立腺細胞を介さない estrogen の線溶そのものに対する直接作用も認めている。著者も estrogen 投与により前立腺分泌液量の著明な減少及び中止をみており、更に前立腺分泌液線溶能の低下を全例にみている。特に estrogen と線溶酵素の関係については臨床的にも興味深いものがあり稿を改めて検討の予定である。

脳下垂体前葉から分泌される性腺機能を促進する性腺刺激ホルモンには 卵胞ホルモン (FSH), 間質細胞刺激ホルモン又は黄体形成ホルモン (ICSH 又は LH), 黄体刺激ホルモン (LTH) があり<sup>81) 86)</sup>、雄に対しては、FSH は精子形成を起こし、LH は睾丸の細精管と間質細胞に働いて androgen の分泌を促進するとし、精囊、前立腺に対しても肥大を起こす。著者は性腺刺激ホルモンとして、これとほぼ同様の作用を持つ妊馬血清性性腺刺激ホルモン (PMS) の製剤を用いて検討した。分泌液量は5日目より

かなりの増量を示し、前立腺の機能亢進がみられる。前立腺分泌液において性腺刺激ホルモン投与時の線溶能の変化をみた報告はないが、著者の成績では線溶能の亢進を認めた。これは testosterone propionate 投与時の線溶能の変化とほぼ同様であり、睾丸からの androgen 分泌の増量に比例すると考えられる。なお文献によれば米瀬他<sup>128)</sup> は前立腺肥大症患者に gonadotropin 製剤を投与し血中線溶能の増進をみている。

prolactin は脳下垂体から産する第三の性腺刺激ホルモン剤 (LTE) であり、その生理作用は黄体刺激作用と乳汁分泌作用とされている<sup>86)</sup>。男性における LTE の作用は現在の所不明であるが、androgen の存在下において前立腺の発育促進作用があることが認められている<sup>40) 102) 116)</sup>。最近浅野は前立腺を prolactin の target organ として興味深い研究をしている。著者の前立腺を介しての prolactin の線溶能に及ぼす影響を観察した所、5~10日目にて線溶能の亢進を認めた。しかし testosterone propionate, PMS 程の亢進は認められなかつた。

脳下垂体副腎系と線溶能の関係については多くの興味ある研究が血液においてなされている。Ungar & Damgaard<sup>120)</sup> はモルモットを用いて ACTH, cortisone 投与によつて線溶酵素には変化はみられず、antiplasmin の増量をみたとし、雨宮<sup>9)</sup> もアレルギー疾患の患者について ACTH, cortisone によつて plasmin の変化はみられず、antiplasmin の増進を認め、更に hydrocortisone ではいずれも変化をみなかつたとしている。その他加藤<sup>62)</sup> は ACTH 投与によつて線溶能の低下を認めている。cortisone が線溶酵素の抑制をすると述べている文献も多いが<sup>103) 106) 108) 119)</sup>。Chakrabarti & Fearnley<sup>28) 37)</sup> は ACTH, cortisone 投与により線溶能の増強をみたとしている。一方米瀬他<sup>128)</sup> は前立腺肥大症、前立腺癌患者に ACTH, cortisone を投与し、その血中線溶能をみているが、必ずしも線溶能の抑制があるとは限らず、副腎皮質の態度及び反応には個人差があり、一定の傾向が線溶に関しては認められないとしている。著

者は前立腺を介して、その分泌液で脳下垂体副腎系と線溶の関係を見たが、ACTHでは5～10日に線溶能の亢進を示すが以後は平行状態となり、線溶能の低下を示すものも多い。cortisone投与では5～10日目にはほとんど変化はみられないが、以後軽度の線溶能の抑制がみられた。しかしこれのみで一定の傾向を論ずることは困難なお検討を要するものと考える。

甲状腺と雄性性腺の関係については一定の結論はみられない。Maqsood & Reinke<sup>78)</sup>はマウスに甲状腺剤を投与し、精嚢上皮の増殖と精子形成促進を認め、更に Richter & Winter<sup>97)</sup> Maqsood<sup>79)</sup>も同様の報告をしている。一方 Smelser<sup>105)</sup>等<sup>83)96)</sup>は甲状腺物質の投与が睾丸重量の減少、性腺上皮の変性、男性ホルモン分泌減少を来たすとしているが Cameron & Carmichael<sup>26)</sup>、Cohn<sup>30)</sup>等は性腺に対して無影響としている。一般に適当な少量の甲状腺剤の投与は雄性性腺に対し機能亢進を与えるが、大量投与はむしろ障害を与えるものと考えられる<sup>56)</sup>。甲状腺と線溶能の関係については Perego et al<sup>93)</sup>の報告がみられるが、著者の成績は甲状腺剤投与により前立腺分泌液中の線溶能に特に変化はみられなかった。

甲状腺機能低下と性腺との関係についても多くの研究者の成績は一定していない<sup>23)45)124)129)</sup><sup>130)</sup>。著者の methylthiouracil 投与による前立腺分泌液線溶能には特に変化はみられなかった。

1935年 Kochakian & Murlin<sup>66)</sup>が初めて男子尿抽出物に窒素貯留作用のあることを見出し、以来各種の androgen、特に testosterone には強力な窒素貯留作用即蛋白同化作用のあることが知られている<sup>65)</sup>。著者は蛋白同化ホルモン剤としては androgenic な作用が少なく、しかも蛋白同化作用が強いといわれる Durabolin (三共, 19-nor-testosterone-phenyl-propionate) を使用した。蛋白同化ホルモン剤は下垂体 gonadotropin の分泌抑制作用があり<sup>39)63)</sup>、Feed-back 機転による性腺の萎縮を来した報告もみられるが<sup>90)</sup>、一般に副作用としての androgenic な作用が多くみられる。蛋白同化ホルモンと線溶能の関係に関しては Fearnley

& Chakrabarti<sup>35)36)</sup>は亢進を示すとし、又米瀬<sup>128)</sup>も前立腺肥大症術後に蛋白同化ホルモン剤を投与し、線溶能はかなりの亢進を示している。著者の前立腺分泌液における線溶能も亢進を示しており例外ではなかった。

以上線溶とホルモンとの関係及び著者の前立腺を介しての前立腺分泌液における線溶能の態度について考按を加えたが、各種ホルモンと線溶酵素の関係については各研究者によつて全く逆の成績もしばしばみられる。これは線溶酵素の測定自体完全なものはみられず、又与えられた対象が異り、ホルモン剤自体の質、量の問題等種々の因子が異つており、これを比較検討して一つの結論を出すことは非常に困難である。更に今後の検討が必要と考える。ホルモンと線溶の関係は特に前立腺において臨床的にも大変興味のある問題であり稿を改めて検討する。

## 結 語

雄性附属性腺分泌液(人精液、犬前立腺分泌液)について fibrin 平板法を用いて線溶酵素の測定を行ない次の結果を得た。

### I 人精漿の線溶酵素

1) 精漿中にはわずかに plasmin 作用をもつものが少数にみられるが、ほとんど plasminogen activator であり proactivator は欠如するか存在してもわずかである。

2) thermostability は pH 4-9 の間に強い線溶能を示し、37°C が最高の線溶能を有している。

3) 男性不妊症では精子数、精子運動率と線溶能では有意の関係を認めなかった。

4) 男性不妊症を gonadotropin, testosterone にて治療すると全例に線溶能の亢進を認めるが、40～60日目では低下するものが多く、治療中止後20日目では半数以上が再び線溶能の亢進を示した。

### II 犬前立腺分泌液線溶酵素

1) 所謂 Huggins dog を作製し、その前立腺分泌液について線溶能を測定した。

2) 犬前立腺分泌液線溶能の時間的推移は20～40分にて亢進を示し、120分で低下を示した。

3) 塩酸ピロカルピン増量により前立腺分泌

液量、線溶能は増加を示した。

4) 各種ホルモン剤投与により前立腺分泌液線溶能は変動を示した。即ち testosterone, gonadotropin によつて線溶能の亢進をきたし ACTH, anabolic hormone, prolactin にて軽度の亢進を示した。estrogen にて線溶能の低下を示し, cortisone にて軽度の低下をみた。なお甲状腺剤, 抗甲状腺剤では有意の関係はみられなかつた。

稿を終えるに当り, 終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師加藤篤二教授に深謝いたします。

本稿の要旨は第52回日本泌尿器科学会総会で加藤教授の宿題報告の一部として報告された。

## 文 献

- 1) 安部：新薬と治療, **43** : 12, 1959.
- 2) 安部：日本臨床, **18** : 78, 1960.
- 3) 安部・佐藤・風間：日本臨床, **21** : 213, 1963.
- 4) 足立：ホと臨牀, **8** : 455, 1960.
- 5) Albrechtsen, O. K. & Astrup, T.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **9** : 233, 1957.
- 6) Albrechtsen, O.K., Storm, O. & Claassen, M. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest, **10** : 310, 1958.
- 7) Albrechtsen, O. K. & Thaysen, J. H. : Acta Physiol. Scand., **35** : 138, 1955.
- 8) Albrechtsen, O.K. : Acta Physiol. Scand. **47** : Suppl. 165, 1959.
- 9) 雨宮：長崎医誌, **35** : 697, 1960.
- 10) 雨宮：日不妊会誌, **9** : 246, 1964.
- 11) 雨宮：第9回日本不妊学会総会, 1964.
- 12) 雨宮：日不妊会誌, **10** : 56, 1965.
- 13) 雨宮：日不妊会誌, **10** : 25, 1965.
- 14) Astrup, T. & Müllertz, S. : Arch. Biochem. & Biophys., **40** : 346, 1952.
- 15) Astrup, T. & Sterndorff, I.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **84** : 605, 1953.
- 16) Astrup, T. & Sterndorff, I. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **8** : 239, 1955.
- 17) Astrup, T. & Sterndorff, I.: Proc. Exp. Biol. & Med., **81** : 675, 1952.
- 18) Astrup, T. : Blood, **11** : 781, 1956d.
- 19) Astrup, T. : Lancet, **2** : 565, 1956.
- 20) Astrup, T. & Sterndorff, I.: Acta Physiol. Scand., **36** : 250, 1956.
- 21) Battelli, F.: Compt. rend. Soc. Phys. et Hist. Nat. Geneve, **39** : 73, 1922.
- 22) Belli, C. : Folia Endocrinol., **16** : 709, 1963.
- 23) Bogart, R. & Mayer, D. T. : Univ. of Missouri Res. Bull. 1946.
- 24) Brakman, P. & Astrup, T. ; Lancet, **2** : 10, 1964.
- 25) Burrows, H. & Kenneway, N. M.: Am. J. Cancer, **20** : 48, 1934.
- 26) Cameron, A. T. & Carmichael, J.: J. Biol. Chem., **45** : 69, 1920.
- 27) Campbell, M. F. : Urology, vol.1, 2nd Edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1963.
- 28) Chakrabarti, R., Fearnley, G. R. & Hocking, E. D. : Brit. Med. J., **1** : 534, 1964.
- 29) Christensen, L. R.. J. Gen. Physiol., **28** : 363, 1945.
- 30) Cohen, R. S.: Amer. J. Anat., **56** : 143, 1935.
- 31) Craue, J. J., Ware, A.G. & Hamilton, J.: J. Urol., **73** : 379, 1955.
- 32) David, K., Frend, J. & de Jongh, S. E.: Biochem. J., **28**: 1474, 1934.
- 33) Eckhard, C.: Beitr. Anat. & Physiol., **3** : 155, 1863.
- 34) Farrell, J. I. : Tr. Am. Assn. Genito-Urin. Surg., **24** : 221, 1931.
- 35) Fearnley, G. R. & Chakrabarti, R. : Lancet, **2** : 128, 1962.
- 36) Fearnley, G. R. : Lancet, **2** : 148, 1963.
- 37) Fearnley, G. R. & Chakrabarti, R.: J. Clin. Path., **17** : 328, 1964.
- 38) Geiger, W. B. : Immunol., **69** : 597, 1952.
- 39) Goldman, J. N., Epstein, J. A. & Kupperman, H.S.; Endocrinol., **61**: 166, 1957.
- 40) Grayhack, J. T. & Scott, W. W.: Endocrinol., **48** : 453, 1951.
- 41) Harold, E., Marden, J., Grayhack, T. & Scott, W. W. : J. Urol., **73** : 703, 1955.
- 42) Harvey, C. : Proc. Soc. Study Fertility, **1** : 11, 1949.
- 43) Heckel, N. J. : J. Urol., **43** : 286, 1940.
- 44) Heckel, N. J. & McDonald, J. H.; Fertil.

- & Sterl., 6 : 465, 1955.
- 45) Hess, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 84 : 127, 1953.
- 46) Huggins, C., Masina, M.H., Eichelberger, L. & Wharton, J. D. : J. Exp. Med., 70 : 543, 1939.
- 47) Huggins, C. & Clark, P. J.: J. Exp. Med., 72 : 747, 1940.
- 48) Huggins, C. & Sommer, J. L.: J. Exp. Med., 97 : 663, 1953.
- 49) Huggins, C. & Neal, W.: J. Exp. Med., 76 : 527, 1942.
- 50) Huggins, C. & Vail, V. C.: Am. J. Physiol., 139 : 129, 1943.
- 51) Huggins, C. & McDonald, D. M.: J. Urol., 52 : 472, 1944.
- 52) Huggins, C.: Harvey Lect., 148-193, 1946-1947.
- 53) 飯塚・産婦の世界, 6 : 575, 1954.
- 54) 飯塚・大野: 産婦の世界, 9 : 1283, 1957.
- 55) 飯塚・大久保・吉田・宮本: ホと臨牀, 8 : 217, 1960.
- 56) 石神・原: 日本臨牀, 20 : 187, 1962.
- 57) 石神: 泌尿器機能障碍とその臨牀, 金原出版, 1964.
- 58) 坂倉・金子・横山・佐々木・泉・青木: ホと臨牀, 11 : 149, 1963.
- 59) Ivanov, I. I. : Nature, 158 : 624, 1946.
- 60) 加藤: ホと臨牀, 8 : 9, 1960.
- 61) 加藤: 日本臨牀, 20 : 1213, 1962.
- 62) 加藤: 日外会誌, 63 : 491, 1962.
- 63) 勝木: 最新医学, 16 : 1657, 1961.
- 64) Kaulla, K. N. Von & Shettles, L. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 83 : 629, 1953.
- 65) Kenyon A. T., Knowlton, K., Sandiford, I., Koch, F. C. & Lotwin, G. : Endocrinol., 26 : 26, 1940.
- 66) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R. : J. Nutrition, 10 : 437, 1935.
- 67) 北村: アレルギー, 7 : 367, 1959.
- 68) 黒田・久住・向來: 日泌尿会誌, 53 : 735, 1962.
- 69) 畔柳: 内分泌のつどい, 第7集, P.108, 協同医書出版, 1950.
- 70) Lacassagne, A.: Compt. rend. Soc. Biol., 113 : 590, 1933.
- 71) Langille, J. & Mason, M. M.: Fed. Proc., 20 : 175, 1961.
- 72) Lombardo, L. J. : J. Urol., 77: 289, 1957.
- 73) Lundquist, F.: Acta Physiol. Scand., 25 : 178, 1952.
- 74) Lundquist, F., Thorsteinsson, T. H. & Buus, O. : Biochem. J., 59 : 69, 1955.
- 75) Macfarlane, R. G. : Lancet, 1: 10, 1937.
- 76) Macfarlane, R. G. & Biggs, R. : Blood, 3 : 1167, 1948.
- 77) 真木: 臨床病理, 11 : 552, 1963.
- 78) Maqsood, M. & Reineke, E. P. : Amer. J. Physiol., 162 : 24, 1950.
- 79) Maqsood, M. : Nature, 166 : 692, 1947.
- 80) Mann, T.: The Biochemistry of Semen, 1st Edition, Methuen & Co. LTD. London, 1954.
- 81) 松本・ホと臨牀, 5 : 294, 1957.
- 82) 道中: 泌尿紀要, 6 : 188, 1960.
- 83) Monterosso, B. : Arch. Biol., 28 : 35, 1912.
- 84) Moore, C. R. & Gallagher, T. F.: Am. J. Anat., 45 : 39, 1930.
- 85) Moore, C. R. & Price, D.: Am. J. Anat., 50 : 13, 1932.
- 86) 森岡: ホと臨牀, 7 : 226, 1959.
- 87) Müllertz, S. & Lassen, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 82 : 264, 1935.
- 88) Müllertz, S.: Biochem. J., 61 : 424, 1955.
- 89) Müllertz, S.: Annals of New York Academy of Science, 68 : 38, 1957.
- 90) Organpn, N. V. Oss : Basic Information Concerning Ethylestrenol, Oct. 1960.
- 91) 内藤: 日法会誌, 18 : 196, 1964.
- 92) 大野: 泌尿紀要, 7 : 907, 1961.
- 93) Perego, M. A., Allori, L., Isidori, A. & Pretoro, L. D. : Folia Endocrinol., 16 : 679, 1963.
- 94) Rasmussen, J., Albrechtsen, O. K. & Astrup, T. : Tr. VI Cong. Europ. Soc. Haematol. P. 494, 1958.
- 95) Rasmussen, J. & Albrechtsen, O. K. : Fertil. & Steril., 11 : 264, 1960.
- 96) Richter, K. M. : J. Morphiol., 74 : 375, 1944.

- 97) Richter, K. M. & Winter, C. H. : Am. J. Physiol., **150** : 95, 1947.
- 98) Rosenkrantz, H. : Fed. Proc., **20** : 175, 1961.
- 99) Rosenkrantz, H. & Mason, M. M. : Cancer Chemotherapy Reports, **12** : 143, 1961.
- 100) Rosenkrantz, H., Candhir, S. S. & Mason, M. : Cancer Chemotherap., **23** : 1, 1962.
- 101) 酒徳・蛭多・北山・吉田 : 泌尿紀要, **11** : 109, 1965.
- 102) Scott, W. W. : J. Urol., **70** : 477, 1953.
- 103) Scott, E. Z. : J. Urol., **75** : 116, 1956.
- 104) 志田 : ホと臨牀, **8** : 917, 1960.
- 105) Smelsen, G. K. : Anat. Rec., **73** : 273, 1937.
- 106) Solomon, L. & Stefanini, M. : Clin. Res. Proc., **2** : 23, 1954.
- 107) Sonnenberg, M., Money, W. L., Keston, A. S., Fitzgerald, P. & Godwin, J. T. : J. Clin. Endocrinol., **11** : 747, 1951.
- 108) Stefanini, M. & Gendel, B. R. : Clin. Res. Proc., **1** : 5, 1953.
- 109) Steinnach E. Pfhig : Arch. Ges. Physiol., **56** : 304, 1894.
- 110) Storm, O. : J. Clin. & Lab. Invest., **7** : 55, 1955.
- 111) 須山 : 第48次日本法医学総会, 特別講演. 別冊.
- 112) Tagon H. J. : J. Lab. & Clin. Med., **27** : 1119, 1942.
- 113) Tagnon H. J. : Cancer, **5** : 9, 1952.
- 114) Tagnon H. J., Whitmore, W. F., Schulman, P. & Kravitz, S. C. : Cancer, **6** : 63, 1953.
- 115) Tagnon H. J., Schulman, P. H., Whitmore, W. F. & Leone, L. : Am. J. Med., **15** : 875, 1953.
- 116) 高安・熊本 : 治療, **47** : 466, 1965.
- 117) 竹内 : 日泌尿会誌, **55** : 1165, 1964.
- 118) 田中 : 泌尿紀要投稿中, **11** : 596, 1965.
- 119) 上田・村上・古谷・小竹・松田・恩地 : 日血会誌, **24** : 263, 1960.
- 120) Unger G. & Damgaard, E. : J. Exp. Med., **93** : 89, 1951.
- 121) Von Kaulla K. N. : Medizinische, **41** : 715, 1958.
- 122) Warner R. G. & Polis, E. : J. Am. Chem. Soc., **67** : 529, 1945.
- 123) Williams J. R. : Brit. J. Exp. Path., **32** : 53, 1951.
- 124) Woodruff, M. W. Mesa, & C. P. : J. Urol., **88** : 273, 1962.
- 125) 山口・産と婦, **22** : 910, 1955.
- 126) 山本 : 泌尿紀要, **9** : 500, 1963.
- 127) Ying S. H., Cay, E., Whitmore, W. F. Jr, & Tagnon, H. J. : Fertil. & Steril., **7** : 80, 1956.
- 128) 米瀬・安部・佐藤・風間 : 日泌尿会誌, **53** : 754, 1962.
- 129) Young, W. C. & Peterson, R. R. : Endocrinol., **51** : 344, 1952.
- 130) Zalesky, M. & Wells, K. J. : Anat. Rec., **69** : 79, 1937.

(1965年5月24日受付)